



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE COMPUTACIÓN

Título: tesis

Tesis presentada para optar al título de
Licenciado en Ciencias de la Computación

Guillermo Alejandro Gallardo Diez

Director: Demian Wassermann

Codirector:

Buenos Aires, 2011

Índice general

1.. Introducción	1
2.. Marco Teórico	5
2.1. MRI	5
2.2. dMRI	6
3.. Métodos	11
3.1. Situando semillas	11

1. INTRODUCCIÓN

En la neurociencia moderna existe el consentimiento general de que el cerebro puede ser dividido en áreas de acuerdo a distintos criterios estructurales, siendo la citoarquitectura de Broadmann [6] una de la más conocidas. Actualmente existe evidencia de que es posible atribuir un criterio funcional a cada una de estas regiones, como mover la mano o procesar el lenguaje [9]. No obstante, el cómo se relacionan dichas áreas con acciones complejas sigue siendo un problema abierto [2]. Así mismo, tampoco se conoce si esta división es única, y en tal caso, qué límites definen a cada área. Por ello existe la necesidad de entender cómo es que el cerebro está conectado estructuralmente, esto es, entender qué regiones están conectadas físicamente por axones y cuánto influye esto en el aspecto funcional del cerebro. La relación función-estructura posee diversas aplicaciones en la medicina, como por ejemplo el planeamiento quirúrgico [21] [16]; asistencia durante la cirugía [5] y rehabilitación [19] de pacientes.

El reciente desarrollo de la Resonancia Magnética de Difusión (dMRI) ha aportado nuevas técnicas para estudiar la conectividad estructural. En particular, el conocer la intensidad de difusión que existe en cada punto del cerebro permite caracterizar los axones dentro de la materia blanca. Una forma de hacerlo es utilizando algoritmos de tractografía [8] [12], estos toman un punto del cerebro como semilla y devuelven un tractograma. Un tractograma es una imagen donde cada voxel representa la probabilidad de que ese punto del cerebro esté conectado a la semilla elegida. Las probabilidades se estiman mediante un procedimiento Monte Carlo, simulando el recorrido de un número de partículas de agua por la materia blanca comenzando desde dicha semilla. Recordemos que la corteza está formada por materia gris, la cual es densa en neuronas, mientras que la materia blanca está compuesta por axones que las conectan entre si. Como cada neurona posee asociado un axón, colocar semillas en la interfaz entre la materia gris y la blanca permite caracterizar las regiones de la corteza [15] [1]. Distintos grupos han propuesto el agrupar estas semillas empleando un algoritmo de clustering para definir nuevos criterios de parcelamiento.

Los algoritmos de clustering son una herramienta muy conocida en los campos de *Machine Learning* y *Data Mining* ya que permiten agrupar objetos en base a algún criterio de similitud. Ejemplos de ellos son:

- K-means: Divide n vectores en k clusters diferentes, siendo k un número predefinido. Cada cluster está formado por los elementos que más cerca están al vector medio del mismo. [10]
- Agglomerative Hierarchical Clustering: Cada observación comienza en un cluster distinto. En cada paso une dos clusters siguiendo algún criterio de similitud y crea un elemento que representa al nuevo cluster. La jerarquía resultante es expresada como un dendrograma. [11]
- Gaussian Mixture: Asume que todas las observaciones provienen de un número finito

de distribuciones Gaussianas con parámetros desconocidos. Implementa *expectation-maximization* para determinar dichos parámetros iterativamente. [11]

Cada algoritmo utiliza distintos modelos de cluster, por lo que el espacio de aplicación y el resultado de cada uno varía significativamente.

Al querer utilizar el clustering de semillas para parcelar la corteza cerebral se deben enfrentar una serie de problemas, ya que todos los pasos involucrados son computacionalmente caros en términos espaciales y temporales. El primero es cómo seleccionar y posicionar correctamente las semillas a utilizar. Es necesario contar con alguna manera de discriminar los voxels que solo pertenecen a la corteza, a su vez, en base a qué tan profundo se desea que estén las semillas en la materia blanca, será necesario implementar un algoritmo que elija las posiciones teniendo en cuenta la morfología del cerebro. Al momento de generar los tractogramas la performance es un factor importante a tener en cuenta. En la literatura actual se utilizan hasta cien mil partículas [14] para generar cada tractograma, si se tiene en cuenta que en general hay mas de cincuenta mil semillas (ver Sección) entonces es claramente necesario el paralelizar la creación de estos. Se debe utilizar una manera eficiente de almacenarlos, dado que si se utiliza una matriz del tamaño de la dMRI sucederá que entre el 40 % y el 80 % (ver Sección X) de los valores guardados serán nulos. El clustering en si también es importante de analizar. Dependiendo el algoritmo, la métrica y el tipo de *linkage* que se utilice tanto los costos computacionales como los resultados variarán significativamente. Si además se eligió alguna estructura distinta a la implementación estándar de una matriz para representar las *features* va a ser necesario modificar las implementaciones de clustering para que utilicen éstas de manera eficiente. Finalmente, una vez que las semillas fueron agrupadas, aún es necesario mapear cada semilla con su respectivo voxel en la corteza cerebral.

En los últimos años se han estudiado los resultados de aplicar distintos tipos de clustering sobre tractogramas para parcelar la corteza. Por ejemplo Behrens et. al [4] utilizan *Target-Based Clustering*, este algoritmo define como restricción que cada área solo puede estar conectada con alguna otra perteneciente a un conjunto predefinido. Anwander et. al [1] parcelan el Área de Broca utilizando *k-means*, para lo cual se necesita definir un número de parcelas a encontrar. Moreno-Dominguez et al. [14] sitúan semillas en la interfaz entre materia blanca y materia gris, a partir de las cuales se crean tractogramas. Dichos tractogramas son luego agrupados utilizando el algoritmo *Agglomerative Hierarchical Clustering* con la distancia coseno como medida de similitud, y un centroide como representante de cada Cluster. La gran ventaja de este último caso es que la parcelación resultante no posee restricciones respecto al número de parcelas a generar, o sobre como las mismas deberían estar conectadas. Por el contrario, dependiendo la forma en que se desee cortar el dendrograma se obtendrán distintos grados de granularidad en la parcelación. En resumen, se han propuesto varios métodos para parcelar la corteza cerebral, actualmente el trabajo de Moreno-Dominguez es el que posee menor cantidad de restricciones. Sin embargo pareciera haber un problema formal en él, ya que no queda claro si el criterio que utilizan para medir distancias entre clusters y la forma de representar la unión de los mismos son compatibles.

El objetivo de este trabajo es analizar los métodos de clustering jerárquico actuales para parcelar toda la corteza y proponer un nuevo enfoque. Utilizamos la base de datos

provista por Human Connectome Project, ésta posee la dMRI de varios sujetos organizada por sexo y edad, con la ventaja de que todos los datos están ya preprocesados. Comenzamos analizando distintos algoritmos de tractografía, dada la naturaleza estocástica de los mismos es importante comprobar si el resultado se estabiliza al utilizar un número suficientemente grande de semillas. También es importante determinar si algoritmos diferentes convergen a una misma solución. En particular mostramos que para dos implementaciones distintas, ambas basadas en la librería *dipy*, los tractogramas convergen, y lo hacen a resultados similares. Luego comparamos distintos métodos para posicionar las semillas dentro de la materia blanca a cierta distancia de la corteza cerebral. Concluimos que el mejor método se basa en utilizar una implementación de *Fast Marching Method* para generar un mapa de distancias con signo de cada voxel a la materia gris, respetando la estructura de la materia blanca. Las posiciones son entonces seleccionadas partiendo desde cada punto de la corteza y caminando por el gradiente del mapa de distancias una determinada distancia. Esto nos permite a su vez poder guardar un mapeo directo desde las semillas hasta la corteza cerebral. Una vez que tenemos las semillas procedemos a generar los tractogramas, para ello paralelizamos los experimentos Monte Carlo, corriendo cada uno en un nodo distinto de un cluster. Cada tractograma es almacenado por su cuenta, pero al mismo tiempo se guarda una matriz de dimensiones $N \times M$, siendo N el número de tractogramas y M la longitud de los mismos al transformarlos a una sola dimensión. Mostramos que la mejor forma de almacenar los mismos es utilizando matrices ralas. Finalmente analizamos el método de clustering descrito por Moreno-Dominguez y presentamos una mejora utilizando una transformación entre el espacio de los tractogramas y un espacio vectorial donde es posible utilizar la métrica euclidiana. Mostramos que nuestro método permite salvar los problemas formales que el anterior presenta. Durante este último paso también presentamos una implementación propia del algoritmo *Agglomerative Hierarchical Clustering* que aprovecha fuertemente las propiedades de las matrices ralas tanto en el espacio de los tractogramas como en el espacio de la transformación, optimizando así el costo temporal y espacial.

2. MARCO TEÓRICO

Este capítulo está basado en el libro *Diffusion MRI* [3] y en las clases del Doctor Michael L. Lipton [13] disponibles online. En caso de querer profundizar en algún tema, por favor referirse a estos.

2.1. MRI

Se denomina momento magnético nuclear al momento magnético que posee un átomo a causa del spin de sus protones y electrones. Cuando un momento magnético μ es puesto dentro de un campo magnético, comenzará a precesar alrededor de la dirección de este último siguiendo la frecuencia de Larmor:

$$\omega = \frac{d\theta}{dt} = gB$$

Donde ω es la velocidad angular, g es la relación giromagnética y B es la fuerza del campo. A su vez, la cantidad de energía que posea el campo determinará el ángulo entre μ y el campo mientras sucede la precesión. Esto quiere decir que dado un B suficientemente grande es posible hacer que la precesión suceda en la dirección transversal del campo, lo cual permitiría medir $|\mu|$ simplemente poniendo una bobina en ese plano. Si uno realizara el experimento notaría que al apagar el campo, la señal comienza a desvanecerse, esto es porque el sistema comienza a perder energía provocando que el ángulo entre μ y el campo se achique. A este proceso se lo denomina relajación.

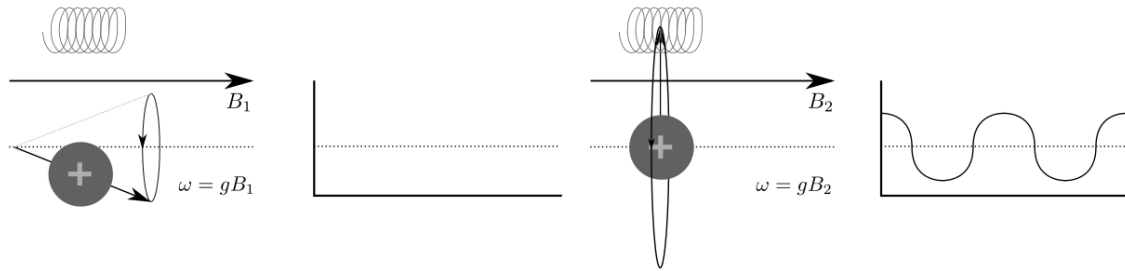


Fig. 2.1: Spin sometido a un campo magnético débil Fig. 2.2: Resultado de aumentar el campo magnético

Vayamos ahora al plano médico. El cuerpo está compuesto por distintos tipos de tejidos, cada uno con su propia composición química, lo cual determina un momento magnético distinto para cada uno de ellos, y por ende un tiempo de relajación particular. Esto implica que al poner a un paciente dentro de un campo magnético, cada tejido comenzará a generar un momento en base a la población de protones que posea. Como ya fue dicho, para medir el tiempo de relajación de estos es necesario primero llevar los momentos magnéticos al plano transversal. El problema es que si uno intentara administrar energía al sistema simplemente aumentando la fuerza del campo magnético terminaría dañando al paciente. Aquí es donde se aprovecha la frecuencia de Larmor. Conociendo la composición

química de cada tejido es posible calcular su frecuencia angular. Luego, mediante el efecto de resonancia es posible transmitir energía al sistema simplemente emitiendo ondas en esa misma frecuencia.

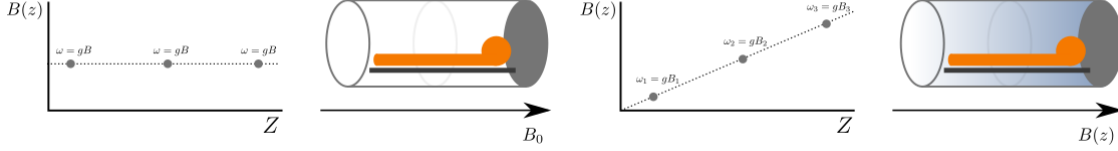


Fig. 2.3: Campo uniforme, todos los protones poseen la misma velocidad angular

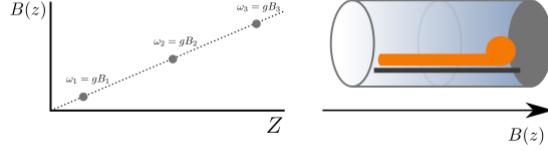


Fig. 2.4: Campo gradiente, la velocidad angular de los protones varía linealmente

Los resonadores magnéticos son dispositivos con la capacidad de generar campos y pulsos en diferentes frecuencias, en particular todo resonador encendido está emitiendo constantemente un campo homogéneo B_0 . El problema entonces es: cómo obtener el tiempo de relajación de un punto particular del cuerpo. Para esto es posible utilizar campos gradientes. Un campo gradiente es un campo que varía su potencia linealmente a lo largo de una dirección, provocando que todas los protones a lo largo de esa dirección varíen su frecuencia angular de manera predecible. Aplicando un campo gradiente G_z en la dirección z (ver Fig. 2.4) sobre el paciente haremos que la velocidad en función de la posición sea: $\omega(z) = B_z(z)g$, esto nos asegurará que si aplicamos el pulso de RF a una frecuencia de $B_z(z_o)g$, solo los protones que se encuentran en la posición $z = z_o$ comenzaran a resonar, por lo que estos serán los únicos que generen un campo transversal. Cabe destacar que como no es posible generar un pulso con exactamente la frecuencia deseada, también resonarán los protones que se encuentren cerca, por lo que tendremos un intervalo $[z_o - \epsilon, z_o + \epsilon]$ resonando. A este proceso se lo denomina *slice selection*. Podemos pensar el slice como una matriz de dos dimensiones sobre el eje z . Si ahora aplicamos un campo gradiente G_y en la dirección y , sucederá que todas las filas de nuestra matriz adquiriran diferentes velocidades angulares. Al apagar G_y todos los protones volverán a preceder respecto al campo B_0 , pero esta vez estarán desfasados por filas (ver Fig. 2.5). Encendiendo un tercer campo gradiente G_x sobre la dirección x conseguiremos que cada columna posea una frecuencia distinta y cada fila una fase distinta. Repitiendo este procedimiento varias veces cambiando solo la intensidad de G_y podemos armar lo que se conoce como *k-space*. El *k-space* es una imagen espacial temporal donde están anotados los valores obtenidos para cada potencia utilizada, en orden ascendente de potencia. El aplicar una transformada de Fourier 3D a dicho espacio nos devolverá la imagen que representa el contraste de cada tejido en el *slice* seleccionado.

2.2. dMRI

Las moléculas dentro de un fluido en equilibrio no se encuentran estáticas, sino que se mueven realizando un camino aleatorio. A este fenómeno se lo conoce con el nombre de

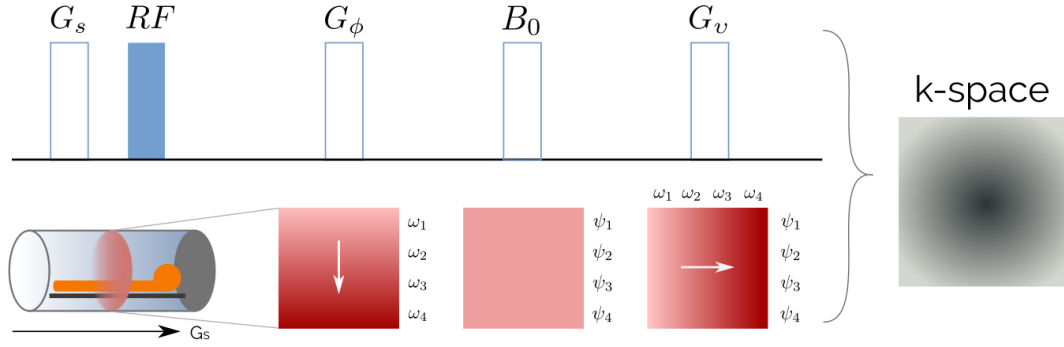


Fig. 2.5: Resumen del proceso de adquisición de imágenes en MRI

difusión.

Modificando la secuencia del resonador es posible medir la intensidad de difusión que poseen distintos puntos dentro del cerebro. Por ej, si luego de aplicar el pulso RF se agrega un campo gradiente $G_1 = G_d$ durante un tiempo δ pequeño pero de alta potencia, es posible generar un desfase entre los spines de los protones. El aplicar $G_2 = -G_d$ luego de Δ debería provocar que los protones se vuelvan a alinear. Sin embargo, por estar sometidos al efecto del movimiento Browniano, los protones se habrán movido, provocando que el campo magnético los alcance en distintas posiciones, y por ende afecte de distinta manera su velocidad angular. Esto nos indica que si hay difusión entonces habrá un desfase en esa población de neutrones (ver Fig 2.6).

Es importante entender que por limitaciones físicas de los dispositivos es imposible obtener la señal producida por un solo protón. En general lo que se obtiene es la resultante de los momentos magnéticos de todos los protones dentro de un espacio. Si todos los protones estuvieran precediendo a la misma velocidad sobre el mismo plano, entonces la resultante máxima se obtiene si todos poseen la misma fase, esto es, todos se encuentran en la misma posición al mismo tiempo. Gracias a esto es posible traducir la diferencia de fase en pérdida de señal.

En 1965 Stejskal y Tanner [20] crean una secuencia denominada *Field Gradient Pulse* en la cual utilizan dos pulsos RF y un mismo campo magnético para caracterizar la difusión (ver Figura 2.7). Luego, asumiendo que el desplazamiento debido a la difusión sigue una distribución normal demuestran que la relación entre la intensidad de difusión y la perdida de señal puede ser modelada mediante la ecuación:

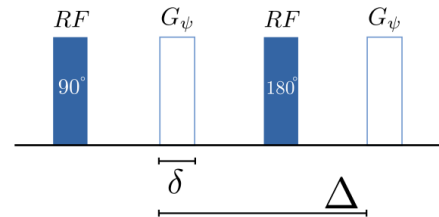


Fig. 2.7: Field Gradient Pulse

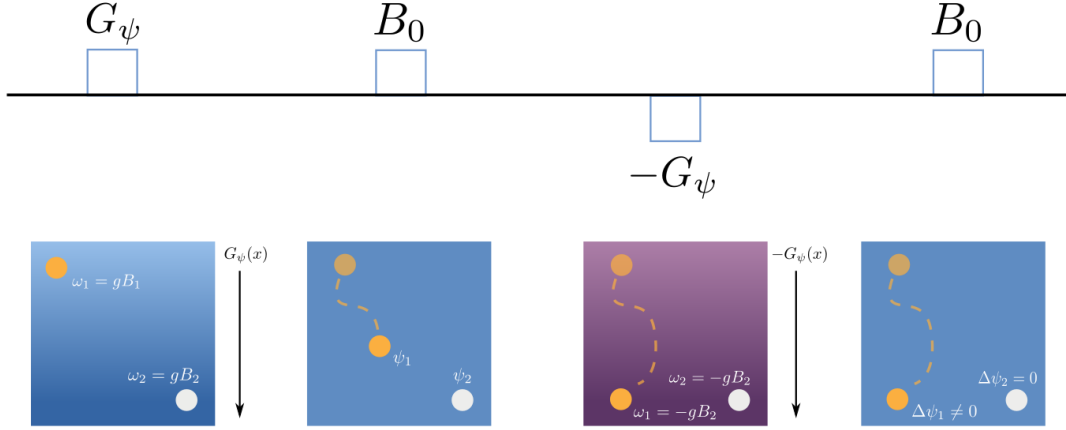


Fig. 2.6: Modificar la secuencia permite medir la intensidad de difusión

$$E(b) = \frac{S(b)}{S_0} = e^{-bD}$$

$$b = -g^2 B^2 \delta^2 \left(\Delta^2 - \frac{\delta}{3} \right)$$

$E(b)$ es la atenuación de la señal obtenida; S_0 es la señal obtenida sin utilizar gradientes de difusión; B es la intensidad del gradiente de difusión, g es la relación giromagnética; δ es el tiempo que el gradiente de difusión está encendido; Δ es el tiempo entre las activaciones del gradiente y D representa el coeficiente de difusión. La razón por la cual se divide la señal obtenida por S_0 es porque la señal en cada punto depende fuertemente de la densidad de protones que hay en el mismo, si no ponderamos dicha densidad, es imposible comparar la intensidad de difusión en distintas regiones.

La ecuación de Stejskal y Tanner sienta las bases de lo que se conoce como *Diffusion Tensor Imaging* (DTI). En esta técnica se mide la atenuación de señal en al menos seis direcciones y luego se aproxima el coeficiente de difusión con un tensor de segundo orden. Un tensor es una matriz multidimensional asociado a una base, que posee una ley de transformación para indicar cómo cambian los componentes del tensor al cambiar de base. En DTI el tensor que más se utiliza representa un elipsoide en R^3 . La matriz que lo representa es simétrica, por ello es que se necesitan tomar al menos seis adquisiciones:

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

El problema con utilizar este es que no permite representar correctamente el cruce de fibras dentro de cada voxel dado que las caracteriza con un solo elipsoide.

En 1991 Callaghan et al [7] desarrollan el *q-space analysis*. Comenzando desde la misma base que Stejskal y Tanner, demuestran que sin asumir un modelo para la distribución de

desplazamiento, pero tomando un δ chico, se deriva la siguiente relación entre la señal atenuada y una transformada de Fourier:

$$E(q, t) = \frac{S(q, t)}{S_0} = \int_{R^2} p(r, t) e^{-2\pi i q r} dr$$

$$q = \frac{g\delta B}{2\pi}$$

Donde q es una medida que relaciona B con δ ; t es el tiempo durante el cual se mide la señal; $p(r, t)$ es la densidad de probabilidad de que una población de partículas se desplace en dirección r durante ese tiempo t .

Una de las principales ventajas de q -space sobre DTI es que no asume ningún modelo a priori, esto permite definir distintos tipos de modelos para $p(r, t)$ que caracterizan mejor el cruce de fibras. *Spherical Harmonics* [23] o *Constrained Spherical Deconvolution* [22]. son ejemplos de ello

3. MÉTODOS

Descargamos los datos de X sujetos, todos (características) del sitio web de *Human Connectome Project*. Las ventajas de utilizar estos datos son muchas: Tanto la imagen de difusión como la anatómica se encuentran ya preprocesadas; cada sujeto posee una parcelación que entre otras cosas permite separar la materia blanca de la gris; cada sujeto posee un archivo en formato *Gifti* que representan la corteza, permitiendo visualizar un modelo en tres dimensiones de la misma sencillamente, y una representación también en *Gifti* de la parcelación de dicha corteza.

3.1. Situando semillas

En [pedir paper a demian] muestran que la materia blanca cercana a la materia gris está interconectada por pequeños axones. Como estamos interesados en realizar un estudio de las conexiones entre regiones distantes del cerebro, decidimos situar las semillas a $3mm$ de la corteza, evitando así el efecto de éstos axones locales.

Para seleccionar los voxels correspondientes a cada semilla representativa de la corteza lo primero que intentamos fue: tomar la parcelación del sujeto; quedarnos solo con la materia blanca y calcular el borde de la misma; generar un mapa de distancias sobre la materia blanca y quedarnos con los voxels que están a la distancia deseada.

Obtuvimos el borde de la materia blanca mediante erosión binaria. La erosión es una de las dos operaciones morfológicas básicas en el procesamiento de imágenes [17]. Dada una imagen binaria A y una estructura binaria B se define la erosión $A \ominus B$ como el proceso iterativo de centrar la estructura B en cada voxel v que vale uno de A , si existe un elemento superpuesto entre A y B donde B vale uno y A vale cero, entonces cambiar v a cero.

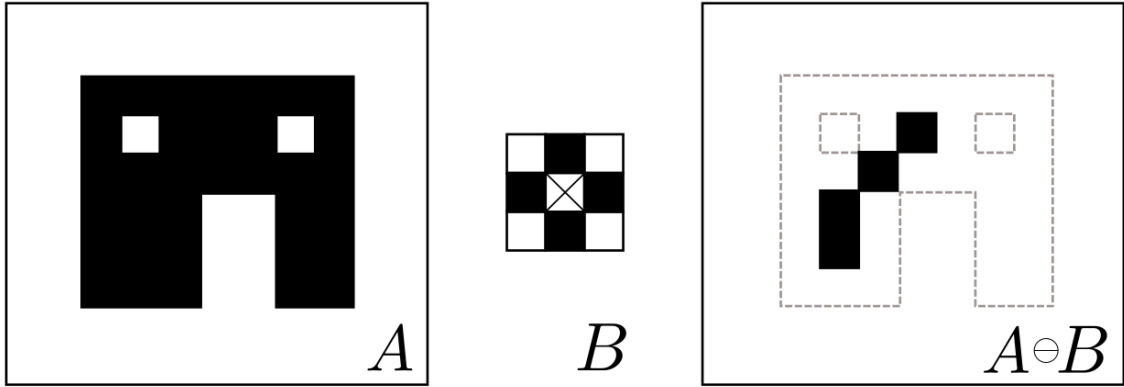


Fig. 3.1: Ejemplo de erosión en imagen binaria

El mapa de distancias fue generado utilizando el *Fast Marching Method*. *FMM* es un método para resolver numéricamente una versión restringida de la ecuación *Eikonal*. La misma, en su forma general, es una ecuación diferencial no lineal que se encuentra comúnmente en problemas de propagación de onda. Tiene la forma:

$$V(x)|\nabla u(x)| = F(x), x \in \Omega$$

Donde Ω es un subconjunto abierto de R^n con un *buen comportamiento* en su borde. $F(x)$ se denomina el costo temporal y $V(x)$ es la velocidad de la onda en cada punto. En el caso particular que queremos resolver $u(x_\omega) = 0, x \in \delta\Omega$; $F(x) = 1$ y $V(x) = 1$, por lo que la ecuación se resume a:

$$|\nabla u(x)| = 1, x \in \Omega$$

$u(v)$ en este caso representa el tiempo que tarda la onda en llegar desde algún elemento del borde hasta el punto v moviéndose a velocidad constante de una unidad de espacio por unidad de tiempo. Dada la forma de la velocidad, $u(v)$ también representa la distancia mas corta que existe entre cualquier punto v de la imagen y el borde de Ω . *FMM* resuelve este problema en tiempo $O(n\log(n))$ [18], siendo n la cantidad de voxels de la imagen.

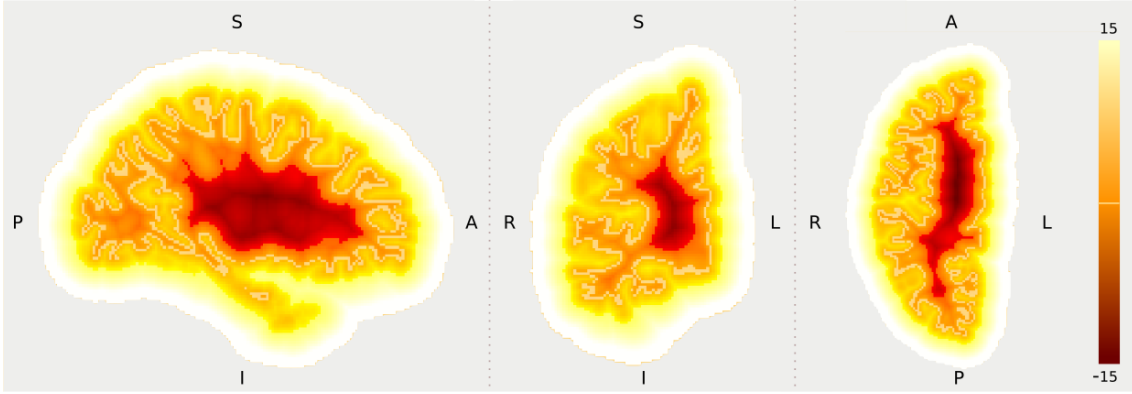


Fig. 3.2: *FMM* sobre el hemisferio derecho, el borde la materia blanca fue resaltado intensionalmente

El problema de esta primer método es que el borde de la materia blanca calculado de esta manera no coincide con el borde de la corteza definido en la superficie *Gifti*, lo cual trae problemas al momento de querer mapear las parcelas obtenidos una vez finalizado todo el proceso de *clustering*. Por este motivo la segunda solución propuesta fue: tomar los puntos definidos en la superficie, transformarlos al espacio MNI y luego transformarlos nuevamente al espacio donde están las imágenes de HCP. Usando estos como borde, calcular el mapa de distancias sobre la materia blanca utilizando nuevamente *FMM* y el campo gradiente del mapa. Por la forma que posee el mapa, comenzar desde un punto del borde y caminar siguiendo el gradiente nos permite adentrarnos en la materia blanca respetando la morfología de la misma. El proceder de esta manera nos permite guardar un mapeo entre los valores en la superficie y la posición de las semillas.

Una forma rápida y sencilla de validar el correcto funcionamiento del algoritmo es, partiendo de la parcelación que ya existe, pintar cada semilla resultante del color de la parcela de la cual se comenzó. Las semillas generadas deberían estar a la distancia deseada de la corteza, compartiendo el color de alguna de las parcelas mas cercanas.

Bibliografía

- [1] a. Anwander, M. Tittgemeyer, D. Y. Von Cramon, a. D. Friederici, and T. R. Knösche. Connectivity-based parcellation of Broca’s area. *Cerebral Cortex*, 17(4):816–825, May 2007.
- [2] Deanna M Barch, Gregory C Burgess, Michael P Harms, Steven E Petersen, Bradley L Schlaggar, Maurizio Corbetta, Matthew F Glasser, Sandra Curtiss, Sachin Dixit, Cindy Feldt, Dan Nolan, Edward Bryant, Tucker Hartley, Owen Footer, James M Bjork, Russ Poldrack, Steve Smith, Heidi Johansen-Berg, Abraham Z Snyder, and David C Van Essen. Function in the human connectome: task-fMRI and individual differences in behavior. *NeuroImage*, 80:169–89, October 2013.
- [3] Peter J. Basser and Evren Özarslan. *Diffusion MRI*. Elsevier, 2009.
- [4] T E J Behrens, H Johansen-Berg, M W Woolrich, S M Smith, C A M Wheeler-Kingshott, P A Boulby, G J Barker, E L Sillery, K Sheehan, O Ciccarelli, A J Thompson, J M Brady, and P M Matthews. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature Neuroscience*, 6(7):750–757, July 2003.
- [5] Lorenzo Bello, Anna Gambini, Antonella Castellano, Giorgio Carrabba, Francesco Acerbi, Enrica Fava, Carlo Giussani, Marcello Cadioli, Valeria Blasi, Alessandra Casarotti, Costanza Papagno, Arun K Gupta, Sergio Gaini, Giuseppe Scotti, and Andrea Falini. Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *NeuroImage*, 39(1):369–382, January 2008.
- [6] K Brodmann. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt aufGrund des Zellaufbaues. 1909.
- [7] P. T. Callaghan, A. Coy, D. MacGowan, K. J. Packer, and F. O. Zelaya. Diffraction-like effects in NMR diffusion studies of fluids in porous solids. *Nature*, 351(6326):467–469, June 1991.
- [8] Maxime Descoteaux, Rachid Deriche, T.R. Knosche, and Alfred Anwander. Deterministic and Probabilistic Tractography Based on Complex Fibre Orientation Distributions. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(2):269–286, February 2009.
- [9] Michael D Greicius, Ben Krasnow, Allan L Reiss, and Vinod Menon. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1):253–258, January 2003.
- [10] J. a. Hartigan and M. a. Wong. A K-Means Clustering Algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society*, 28(1):100–108, 1979.
- [11] Trevor Hastie, Robert Tibshirani, and Jerome Friedman. Springer Series in Statistics The Elements of. *The Mathematical Intelligencer*, 27(2):83–85, 2009.

-
- [12] S. Jbabdi, M.W. Woolrich, J.L.R. Andersson, and T.E.J. Behrens. A Bayesian framework for global tractography. *NeuroImage*, 37(1):116–129, August 2007.
 - [13] Michael L. Lipton. Introducing MRI, 2014.
 - [14] David Moreno-Dominguez, Alfred Anwander, and Thomas R Knösche. A hierarchical method for whole-brain connectivity-based parcellation. *Human Brain Mapping*, 35(10):5000–5025, October 2014.
 - [15] Susumu Mori and Peter C. M. van Zijl. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8):468–480, November 2002.
 - [16] Kenichi Oishi, Andreia V. Faria, Peter C M van Zijl, and Susumu Mori. *MRI Atlas of Human White Matter*. ACADEMIC PRESS, 2010.
 - [17] Jean Serra. *Image Analysis and Mathematical Morphology*. Academic Press, Inc., Orlando, FL, USA, 1983.
 - [18] J a Sethian and A Vladimirsky. Ordered upwind methods for static Hamilton-Jacobi equations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(20):11069–11074, September 2001.
 - [19] Jie Song, Brittany M Young, Zack Nigogosyan, Leo M Walton, Veena a Nair, Scott W Grogan, Mitchell E Tyler, Dorothy Farrar-Edwards, Kristin E Caldera, Justin a Sattin, Justin C Williams, and Vivek Prabhakaran. Characterizing relationships of DTI, fMRI, and motor recovery in stroke rehabilitation utilizing brain-computer interface technology. *Frontiers in Neuroengineering*, 7(July):31, July 2014.
 - [20] E O Stejskal and J E Tanner. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1):288, 1965.
 - [21] Steven M Stuffelbeam, Hesheng Liu, Jorge Sepulcre, Naoaki Tanaka, Randy L Buckner, and Joseph R Madsen. Localization of focal epileptic discharges using functional connectivity magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery*, 114(6):1693–1697, June 2011.
 - [22] J.-Donald Tournier, Fernando Calamante, David G. Gadian, and Alan Connelly. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3):1176–1185, November 2004.
 - [23] David S. Tuch. Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(6):1358–1372, December 2004.